311 10

HALOTHAN-METABOLISMUS OHNE UND MIT VORHERIGER INDUKTION DES MIKROSOMALEN ENZYMSYSTEMS DURCH PHENOBARBITAL

Anton Bauer

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535726_0042

Aus der Anästhesieabteilung
(Leiter: Prof. Dr. A. Doenicke)
der chirurgischen Poliklinik der Universität
München
Direktor: Prof. Dr. F. Holle

H A L O T H A N - M E T A B O L I S M U S
OHNE UND MIT VORHERIGER INDUKTION DES MIKROSOMALEN ENZYMSYSTEMS DURCH PHENOBARBITAL

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anton Bauer
aus
Tüssling
München 1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	15.1.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

I N H A L T

EINLEITUNG 1

METHODIK

Versuchsserie 1 3

Versuchsserie 2 6

Antipyrin - Halbwertszeit - Bestimmung 6

ERGEBNISSE

Versuchsserie 1 10

Versuchsserie 2 12

TABELLEN 15

BILDER 34

DISKUSSION 42

EPIKRISE 49

ZUSAMMENFASSUNG 50

LITERATUR 51

Einleitung:

Ein ideales Anästhetikum verbindet spezifische pharmakologische Eigenschaften mit völliger Ungefährlichkeit für den Patienten. Dieses Ziel glaubte man anfangs mit Halothan auf ideale Weise erreicht zu haben. Man nahm an, daß Halothan sich im Körper inert verhalte und nach Beendigung der Zufuhr wieder vollständig abgeatmet werde.
Im Laufe der Zeit tauchten in der Literatur jedoch immer wieder Beschreibungen von Leberzellschäden auf, die dem Halothan angelastet wurden (5, 9, 23, 24, 33, 43).
Daraufhin einsetzende Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß entgegen der bisherigen Annahme teilweise bis zu 25% der aufgenommenen Halothanmenge metabolisiert werden (6, 32).
Die Frage nach den Metabolisationsprodukten konnte bis heute noch nicht restlos geklärt werden. Eindeutig als Metaboliten des Halothan konnten bisher nur die TFA und Bromid nachgewiesen werden (17, 26, 32, 39).
Mit diesen kann eine Hepatotoxizität des Halothan aber nicht erklärt werden. Sie stellen jedoch wichtige Parameter für die Höhe der Metabolisationsrate dar.
Schließlich hat sich gezeigt, daß eine pathologische Reaktion auf Halothan ganz individuell erfolgt. Hierfür wurden genetische und medikamentabhängige Faktoren als Mitursache angeschuldigt. Da der Arzneimittelverbrauch in den letzten Jahren sehr stark angestiegen ist, stellt sich die Frage, inwiefern durch Wechselwirkung mit Medikamenten bei einer Halothan-Narkose Metaboliten entstehen, die für die Toxizität des Halothan verantwortlich sein können.
Bekannt war, daß gewisse Medikamente wie z. B. Barbiturate, über einen längeren Zeitraum eingenommen, imstande sind, das mikrosomale Enzymsystem der Leber zu stimulieren (18). Die hierdurch zustande gekommene Erhöhung der Metabolisationsrate bleibt allerdings nicht auf das Stimulans beschränkt, sondern umfaßt sämtliche Substrate, die von diesem Enzymsystem umgebaut werden.
Zu prüfen, in welchem Ausmaß Enzyminduktion zu einer erhöhten Metabolisierung von Halothan führt, ist Aufgabe dieser Arbeit.
Sie besteht aus 2 Versuchsserien. Bei beiden wurde TFA als quantitativer Parameter für die Metabolisationsrate benutzt. Jede der beiden bestand aus Kontroll- und Induktionsversuch.

Im Unterschied zum Kontrollversuch wurde beim Induktionsversuch nach vorausgehender Barbiturat-Medikation geprüft, ob die Metabolisierung nach der Induktion ansteigt.
Bei der 2. Versuchsserie sollte außerdem noch eine eventl. erfolgte Induktion durch Bestimmung der Antipyrin-Halbwertszeit im Plasma gesichert werden.

Methodik:

Versuchsbeschreibung der Versuchsserie 1

Die 1. Versuchsserie wurde mit 16 gesunden, männlichen Probanden durchgeführt. In der Kontroll- bzw. Induktionsgruppe bekamen je 8 gesunde, männliche Probanden eine 1-stündige Halothan-Narkose. Bei jeder Versuchsperson der Kontrollgruppe wurde vor der jeweiligen Narkose Blut abgenommen, um durch Kontrolle der Stoffwechselparameter Leberschäden auszuschließen. Außerdem wurde in diesem Zusammenhang eine körperliche Untersuchung mit ausführlicher Anamnese durchgeführt.
Am Tag der Narkose sollten die Probanden nüchtern und ausgeschlafen sein. Es sollte auch am Tag davor kein Alkohol getrunken worden sein.

Der Ablauf der Narkose:

Praemedikation: 15 Minuten vor Narkosebeginn 0,5mg Atropin i. v.
2 Minuten vor Narkosebeginnn 2 mg Alloferin i. v.
Narkoseeinleitung: 0,3mg Etomidate/kg Körpergewicht i. v.
Relaxantien: 100mg Suxamethonium nach Etomidate-Gabe.
6mg Alloferin nach Intubation.
Narkose: 0,7 Vol% Halothan in O_2/N_2O-Gemisch im Verhältnis 2 : 4.
Die Narkosedauer betrug 60 Minuten ab Etomidate-Gabe.
Die Probanden wurden im halbgeschlossenen System kontrolliert beatmet.
Vor, nach Ende der Narkose, nach 24 Std., nach 48Std. und nach 7 Tagen wurde Blut für Stoffwechseluntersuchungen abgenommen.
Ferner wurde Blut für die TFA-, Halothane- und Bromid-Kinetik zu folgenden Zeiten abgenommen:
0 (Leerwert), 10', 20', 30', 60', 90', 120', 4 h, 8 h, 24 h, ab Narkosebeginn gerechnet.
Für die Bromid-Kinetik wurden zusätzliche Blutabnahmen zu den Zeiten 48 h und 7 Tage nach Narkosebeginn durchgeführt. Die Bromidkonzentration wurde später im Rahmen einer anderen Dissertation (29) ausgewertet.
Für die Halothan-Kinetik wurde bei einem Teil der Probanden noch zusätzlich in der 63. Minute Blut entnommen.
Der Urin für die TFA-Kinetik wurde in folgenden Fraktionen gesammelt:
Der 24-Stunden-Urin bis Narkosebeginn.

Ab Narkosebeginn: Die 0 bis 2-Stunden-Fraktion
Die 2 bis 4-Stunden-Fraktion
Die 4 bis 8-Stunden-Fraktion
Die 8 bis 24-Stunden-Fraktion
Die 24 bis 48-Stunden-Fraktion

Der Induktionsversuch, der an einem anderen Probandenkollektiv durchgeführt wurde, wurde an den Kontrollversuch direkt angeschlossen. Im Unterschied zur Kontrollgruppe erfolgten hierbei jedoch die allgemeine gesundheitliche Erstuntersuchung und die Stoffwechsel-Leerwert-Bestimmung am 8. Tag vor dem Narkosetag.
Diese Probanden nahmen dann täglich 0,2g Luminal oral ein vom 8. Tag bis zum 2. Tag vor Narkosebeginn.
Am Vorabend des Narkosetages nahmen sie kein Barbiturat ein. Stoffwechselleerwertbestimmungen wurden ein zweites Mal vor Beginn der Narkose durchgeführt. Die weiteren Schritte waren dieselben wie bei der Kontrollgruppe beschrieben.

Bei Versuchsserie 1 wurden folgende Parameter im Labor bestimmt:
Gesamteiweiß, Gesamtbilirubin, SGOT, SGPT, SLDH, Alpha-HBDH, SAP, BZ, HK, SChE.
Sämtliche Werte außer HK und SChE wurden nach Standardmethoden von Boehringer-Mannheim GmbH Biochemika mit dem Eppendorf-Fotometer bestimmt.
Danach gelten folgende Normalwerte: (bei 25°C)

Gesamteiweiß: (GE) (Biuretmethode)	6,6 - 8,7 g/100ml
Gesamtbilirubin:	bis 1 mg/100ml
GOT (GOT-Monotest ®): (Glutamat-Ocalacetat-Transaminase)	bis 12 U/l
GPT (GPT-Monotest ®): (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)	bis 12 U/l
LDH (Laktat-Dehydrogenase):	120 - 240 U/l
Alpha-HBDH (= LDH-1-Isoenzym): (Alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase)	bis 140 U/l

AP (3-Min.-Methode): 12 - 30 U/l
(Alkalische Phosphatase)

BZ (GOD-Perid ^{R}-Methode): 70 - 100 mg/100 ml
(Blutzucker)

Der Hämatokrit (HK) wurde sofort nach Abnahme der entsprechenden Blutprobe mit einer Hämatokritzentrifuge in Kapillarröhrchen gemessen.
Die Bestimmung der Cholinesterase (SChE) erfolgte nach Kalow mit dem Beckmann-Fotometer DU-G 2400.
Nach dieser Methode sind die Normalwerte bei 26^{o}C:
80 - 130 Kalow-Einheiten.
Die Bestimmung der Dibucain-Zahl diente zur Erkennung genetisch bedingter Varianten der Cholinesterase.
Die Bestimmung der Halothan-Konzentration im heparinisierten Vollblut erfolgte durch die Firma Deutsche Abbott in Ingelheim in einem Flammen-Ionisations-Detektor.
Von Herrn PD L. Witte (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH in Braunschweig) wurden die TFA-Konzentrationen im Serum und Urin gaschromatographisch bestimmt (45).
Die Nachweisgrenze für TFA im Serum und Urin lag bei 1 µg/ml.

Versuchsbeschreibung der Versuchsserie 2

Bei der Bestimmung der TFA im Anschluß an die Versuchsserie 1 stellte sich heraus, daß die dazu notwendigen Blut- und Urinentnahmen zu früh abgebrochen worden waren. Deshalb wurde eine weitere Versuchsserie angeschlossen. In dieser zweiten Versuchsserie wurden 9 gesunde, männliche Versuchspersonen anästhesiert. Für den Induktionsversuch ca. 4 Monate später wurde das Probandenkollektiv des Kontrollversuchs dieser verwendet. Die induzierte Gruppe bestand nur aus 5 Personen, weil ein Proband nach dem Kontrollversuch ausschied.
Für die TFA-Kinetik wurde Blut im Unterschied zur Versuchsserie 1 noch zusätzlich am 2., 5., 8., 11. und 14. Tag nach der Narkose abgenommen. Beim Urin wurden zusätzlich folgende Sammelzeiten gewählt: Der 24-h-Urin vom 4.-5., 7.-8., 10.-11., 13.-14., 17.-18. und 21.-22. Tag nach der Narkose. Ebenfalls nur in der Versuchsserie 2 wurde die Bestimmung der Antipyrinhalbwertszeit (AHZ) durchgeführt. Sie erfolgte 24 Std. vor der Narkose des Kontrollversuchs und im Induktionsversuch vor und nach der Barbiturateinnahme. Im Übrigen wurde die Versuchsserie 2 analog zur 1. Serie durchgeführt. Als Stoffwechseluntersuchung zum Ausschluß von Leberschäden wurden lediglich die Bestimmungen von SGOT, SGPT und ScHE vor der Narkose und 48 Stunden nach der Narkose durchgeführt.

Antipyrin-Halbwertszeit-Bestimmung: (AHZ)

Klinik:
Diese Bestimmung wurde zur Sicherung der Induktion durch Phenobarbital durchgeführt. Nach der 2. Bestimmung wurde den Probanden an den 7 folgenden Abenden je 0,2 g Luminal^{R} oral gegeben. Am 8. Tag erfolgte wieder eine Bestimmung der AHZ.

Nach Legen einer venösen Kanüle je am linken und am rechten Arm für [illegible] wurde die Antipyrin-Lösung infundiert. Verwendet wurden 50 ml einer 2,5%igen Antipyrin-Lösung (in 0,9%iger NaCl-Lösung), die Intervalle von 6 Minuten gegeben wurden. Die Injektion erfolgte mit dem Braun-Perfusor auf Stellung 9 (= 50 ml/Std.), wobei je 2 Perfusor-Spritzen gleichzeitig über ein Y-Stück verwendet wurden.

Der Beginn der Injektion war der Zeitpunkt 0. Der Abfall der Antipyrinkonzentration im Plasma wurde zu den Zeitpunkten 1, 2, 4, 6, 8 Stunden danach verfolgt. Hierzu wurden jeweils 15 ml Blut den Probanden mit einer venösen Spritze entnommen und nach Zentrifugieren das Untersuchungs Plasma eingefroren. Die Leerwert wurden zum Zeitpunkt 0 Std. Blut entnommen und gleichermaßen verarbeitet.

Bestimmungen:

a) In einen 50 ml Erlenmeyerkolben wurden gegeben:

2 ml antipyrinhaltiges Plasma

2 ml H_2O

2 ml Nitritreagenz

2 ml 0,75 n NaOH über 30 Sekunden tropfenweise unter kräftigem Schütteln.

Dann erfolgte:

30 Sekunden Schütteln

10 Minuten Stehen lassen

1 Minute bei 1500 rpm Zentrifugieren und Photometrieren der klaren Phase

Messwellenlänge: 550 nm, bei Raumtemperatur.

Leerwert: (zur Eichung, Einstellen des Nullpunktes)

In eine Quarzküvette wurden gegeben:

2 ml H_2O

1 Tropfen 4 n H_2SO_4

Hauptwert: In eine Quarzküvette wurden gegeben:

3 ml der klaren Phase

1 Tropfen 4 n H_2SO_4

Messung der Extinktion E_1 = Extinktionsdifferenz aus Leerwert und Hauptwert mit dem Beckmann-Fotometer DU-G 2400.

Dann wurden in die Quarzküvetten(je zu Leer- und Hauptwert) 2 Tropfen 0,2%ige $NaNO_2$ gegeben.

Nach 20 Min. wurde nach erneuter Eichung mit dem Leerwert E_2 = Extinktionsdifferenz aus Leerwert und Hauptwert gemessen. Aus E_2-E_1 = E ergibt sich dann die der Antipyrinkonzentration proportionale Extinktion.

B) Für die Werte für die Eichkurve wurde folgendermaßen verfahren:

Die Antipyrin-Lösung wurde mit 0,6 %iger NaCL-Lösung 1 : 500 verdünnt. In einen 50 ml Erlenmeyerkolben wurden gegeben:

a) bei der 100-gamma-Lösung:

2 ml Plasma
2 ml Antipyrin-Lösung
2 ml Zinkreagenz

Das weitere Vorgehen erfolgte wie unter A) angegeben.

b) bei der 50-gamma-Lösung:

2 ml Plasma
1 ml Antipyrin-Lösung
1 ml H_2O
2 ml Zinkreagenz

Das weitere Vorgehen erfolgte wie unter A) angegeben.

c) bei der 25-gamma-Lösung:

2 ml Plasma
0,5 ml Antipyrin-Lösung
1,5 ml H_2O
2 ml Zinkreagenz

Das weitere Vorgehen erfolgte wie unter A) angegeben.

Die Auswertung der Ergebnisse, insbesondere die Berechnung von Halbwertszeit (HWZ), Verteilungsvolumen und Clearence erfolgte mittels EDV nach einem von Frau PD J. Rietbrock (Universität Würzburg) freundlicherweise zur Verfügung gestellten Programm. Außerdem stammt das oben dargestellte gesamte Verfahren zur Antipyrinhalbwertszeitbestimmung von Frau PD J. Rietbrock, die die Durchführung mit Information und die Auswertung persönlich bereitwillig unterstützt hat.

Ergebnisse der Versuchsserie 1

Stoffwechsel-Untersuchungen

Bei Kontroll - und Induktionsgruppe bewegten sich die Werte von folgenden Bestimmungen im Normbereich: GE, Gesamtbilirubin, SGPT, SLDH, S-Alpha-HBDH, SAP, SChE, HK, BZ (Tabelle 1 und 2):

Bei der GOT (Bild 3) blieben die Werte der Kontrollgruppe ebenfalls im Normbereich.

Bei den induzierten Probanden stieg im Mittel die GOT jedoch von Werten im Normbereich zum 24-h-Wert auf 15 U/l und zum 48-h-Wert auf 19 U/l. Bis zum 7. Tag fiel ihre Aktivität dann wieder ab auf 11 U/l.

Dabei zeigte sich, daß das induzierte Probandenkollektiv sehr unterschiedlich reagierte: 6 Probanden waren völlig unauffällig. Bei 2 Probanden (13 und 15) stieg die Serumenzymaktivität nach der Narkose erheblich (Bild 4).

Der Erste der Beiden hatte bereits leicht erhöhte Ausgangswerte. Über einen leichten Anstieg von 17 U/l nach 24 h erreichte er nach 48 h 37 U/L. Bis zum 7. Tag war der Wert wieder auf 14 U/l abgefallen.

Der Zweite der Beiden war anfangs im Normbereich. Bereits nach 24 h erhöhte sich seine SGOT-Aktivität auf 40 U/l und nach 48 h auf 45 U/l. Dann folgte ein langsamer Abfall mit 36 U/l nach 3 Tagen, 18 U/l nach 5 Tagen auf 11 U/l nach 7 Tagen nach der Narkose.

Die Mittelwerte der Meßergebnisse können mit Standardabweichungen der Tabelle (Tab. 1 und 2) entnommen werden.

Halothan-Bestimmung im Vollblut (Tabelle 3)

Beide Kollektive zeigten bis zur 10. Minute einen gleich hohen Anstieg der Halothan-Konzentration (Bild 11).

Der weitere Anstieg war bei der induzierten Gruppe dann ausgeprägter als bei der Vergleichsgruppe. Beide erreichten ihre allerdings deutlich unterschiedlichen Maxima zur 60. Minute mit 13,1 mg/100 ml (Kontrollgruppe) und 16,2 mg/100 ml (Induktionsgruppe). Nach einem steilen Abfall auf 9,7 und 8,7 mg/100 ml bis zur 63. Minute und auf 4,2 mg/100 ml in beiden Kollektiven bis zur 90. Minute senkten sich die Werte bis zur 4. Stunde unter die Nachweisgrenze von 0,5 mg/100 ml.

TFA- Bestimmungen:

Im Serum (Tabelle 4):
Ab der 2. Stunde nach Narkosebeginn stiegen die Werte beider Kollektive deutlich an.
Das Kontrollkollektiv erreichte dann einen Serum-TFA-Spiegel von 89 µg/ml und das induzierte Kollektiv 103 µg/ml jeweils zur 24. Stunde post anaesthesiam.

Im Urin (Tabelle 5):
Auch im Urin stiegen die gemessenen TFA-Werte ab der 2. Stunde deutlich an, um bei der Kontrollgruppe nach 48 h 261 µg/ml und bei der induzierten Gruppe ebenfalls nach 48 h 231 µg/ml zu erreichen.

Die kumulative Auswertung (Tabelle 7) der TFA-Werte im Urin zeigte einen stärkeren Anstieg der Absolutwerte der Kontrollgruppe auf 0,509 g TFA (48 h, letzter Wert) gegenüber denen des induzierten Kollektivs mit nur 0,435 g TFA (48 h, letzter Wert).

Da sowohl im Serum als auch im Urin die TFA-Spiegel bei Versuchsende noch submaximale Werte zeigten, wurde eine weitere Versuchsserie mit längerem Beobachtungszeitraum angeschlossen.

Ergebnisse von Versuchsserie 2

Stoffwechseluntersuchungen:
Bei der Kontrolle der Enzyme SGOT, SGPT und SChE lagen sämtliche Werte im Normbereich (Tabelle 8).
Die Kontroll- und die Induktionsgruppe unterschieden sich nur unwesentlich.

TFA-Bestimmungen:

Im Serum (Bild 12 + Tabelle 9):
Bei beiden Kollektiven wurde schon ab der 90. Minute nach Narkosebeginn ein deutlicher Anstieg gemessen, der nach 24 Stunden bei beiden den maximalen Wert erreichte. Die Kontrollgruppe erreichte ihr Maximum mit 88 µg/ml, die induzierten Probanden ihres mit 101 µg/ml. Anschließend kam es zu einem langsamen Abfall der Serum TFA-Konzentrationen, der am 14. Tag nach der Narkose noch über der Nachweisgrenze von 1 µg/ml lag.
Die gesamten Mittelwerte sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.
Aus den Einzelwerten (Tabelle 9) geht hervor, daß die Maxima von den Probanden unterschiedlich rasch zwischen der 8. und der 48. Stunde nach Narkosebeginn erreicht wurden.
Bei den ersten drei Probanden waren die induzierten Werte deutlich höher als die Vergleichswerte.
Der erste Proband ereichte die Maxima (Kontroll- bzw. Induktionsgruppe) nach 48 Stunden mit 85 bzw. 127 µg/ml, der zweite zur 8. und 24. Stunde mit 65 bzw. 110 µg/ml und der dritte zur 24. Stunde mit 70 bzw. 133 µg/ml.
Die Probanden 4 und 5 zeigten ein dem entgegengesetztes Bild. Sie erreichten beide mit dem Maximum zur 24. Stunde die Werte 114 bzw. 59 µg/ml (Proband 4), und 143 bzw. 100 µg/ml (Proband 5).

Im Urin:
Die TFA-Ausscheidung mit dem Urin begann zur 2. Stunde nach Narkosebeginn mit einem deutlichen Anstieg, der bei beiden Kollektiven zur 24. Stunde sein Maximum mit 168 µg/ml bei der Kontrollgruppe und 222 µg/ml bei der Induktionsgruppe erreichte. Hiermit lag das Maximum der induzierten Gruppe wesentlich höher als das Maximum vor Behandlung der Probanden.

Diesem Maximum folgte ein gleichmäßiger Abfall, der ab dem 18. Tage unter die Nachweisgrenze fiel.
Die Mittelwerte sind in Tabellen (Tabelle 10) zusammengefaßt.
Die Einzelwerte (Tabelle 10) ergaben ein ähnliches Bild wie die Werte im Serum mit Ausnahme des 1. Probanden. Dieser erreichte im Kontrollversuch mit 130 µg/ml bei 48 h einen höheren Wert als im Induktionsversuch mit 116 µg/ml bei 24 h.
Die 2. Versuchsperson erreichte die Maxima (Kontroll- bzw. Induktionsgruppe) nach der 8. bzw. 24. Stunde mit 185 bzw. 340 µg/ml, die 3. Versuchsperson zur 24. Stunde mit 190 bzw. 340 µg/ml.
Wie im Serum ergab sich auch im Urin bei den Probanden 4 und 5 ein entgegengesetztes Bild, das bei Proband 4 allerdings nicht so stark ausgeprägt ist. Dieser erreichte die Maxima zur 24. und 8. Stunde mit 127 bzw. 124 µg/ml, Proband 5 zur 24. und 48. Stunde mit 300 bzw. 220 µg/ml.
Außerdem wurde mittels Gesamturinvolumens (Tabelle 11) und gemessener TFA-Konzentration die absolute TFA-Ausscheidung kumulativ ausgewertet (Tabelle 12). Dabei lag die TFA-Elimination der Induktionsgruppe bis 24 h nach der Narkose unter der der Kontrollgruppe. Mit dem 48 h-Wert erreichte jedoch die induzierte Gruppe die höhere Gesamtelimination und blieb führend bis zum Schluß. Da einige Urinproben quantitativ nicht vollständig waren, wurde in diesen Fällen ein mittleres Urinvolumen angenommen.

Antipyrin-Halbwertszeit-Bestimmung (AHZ):

Die Werte für Halbwertszeit (HWZ), Verteilungsvolumen (VF) und Clearence (CL) sind in Tabelle 13 zusammengefaßt.
Bei den Bestimmungen A_0, A_1 und A_2 (A_0= AHZ 24 h vor der Narkose des Kontrollversuchs, A_1=AHZ vor und A_2=nach Barbiturateinnahme beim Induktionsversuch) zeigte sich, daß bei den Probanden 2, 3 und 5 das Verteilungsvolumen in den drei AHZ-Bestimmungen gut übereinstimmte und auch nur geringfügig vom Normbereich (40 l) abwich.
Bei Proband 2 konnte mit einer Clearence-Steigerung von 36,2 µl/min. vor Barbiturateinnahme auf 58,9 µl/min. danach eine Induktion festgestellt werden.

Ebenfalls war beim 3. Probanden die Clearence von 76,2 µl/min. auf 79,7 µl/min. erhöht.
Beim 5. Probanden zeigt die Clearence-Steigerung von 44 µl/min auf 129 µl/min. eine deutliche Induktion. Allerdings können diese Werte aufgrund des bis 47 l erhöhten Verteilungsvolumens nur zurückhaltend bewertet werden. Da normalerweise für Antipyrin ein Verteilungsvolumen von ca. 40 l erwartet wird, beruhen die Ergebnisse der Probanden 1 (bei A_2 mit 79 l Verteilungsvolumen) und 4 (bei A_1 mit 72, und A_2 mit 55 l Verteilungsvolumen) sicherlich auf einem technischen Fehler. Sie sind daher nicht auswertbar.

TABELLE 1

Versuchsserie 1: Serumparameter der Kontrollgruppe:

a) Gesamteiweiß (g/1oo ml):

Proband Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW ± SD
o'	5,9	7,1	6,7	7,o	6,8	6,8	7,2	6,8	7,o ± o,4
6o'	5,9	6,2	6,4	6,4	6,4	6,o	6,5	6,3	6,3 ± o,2
24 h	7,o	7,o	7,1	7,o	7,4	7,2	6,8	7,8	7,2 ± o,3
48 h	6,5	7,o	7,5	6,o	6,9	7,5	7,4	7,1	7,o ± o,5
7 Tge	6,6	7,o	7,2	7,7	6,9	7,7	6,7	7,o	7,1 ± o,4

b) Gesamtbilirubin (mg/1oo ml):

Proband Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW ± SD
o'	o,4	o,7	o,3	o,6	o,6	o,8	o,4	o,6	o,5 ± o,2
6o'	o,8	o,6	o,7	o,7	o,7	o,8	o,1	o,7	o,6 ± o,2
24h	o,9	o,6	o,3	o,7	o,6	o,6	o,7	o,7	o,6 ± o,2
48h	o,9	o,4	o,3	o,7	o,7	o,6	o,4	o,5	o,6 ± o,2
7Tge	o,6	o,5	o,3	o,7	o,3	o,5	o,4	o,6	o,5 ± o,1

c) GOT (U/l):

Proband Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW ± SD
o'	1o	12	9	1o	9	1o	12	7	1o ± 2
6o'	7	12	1o	1o	8	9	13	7	1o ± 2
24h	8	11	12	11	11	11	12	1o	11 ± 1
48h	7	12	1o	8	11	13	1o	8	1o ± 2
7Tge	1o	11	12	12	11	11	7	12	11 ± 2

d) GPT (U/l):

Proband Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW ± SD
o'	5	7	6	7	4	7	9	5	6 ± 1
6o'	5	7	7	8	4	5	1o	7	7 ± 2
24h	5	7	7	7	5	7	13	5	7 ± 2
48 h	7	9	6	9	5	7	8	4	7 ± 2
7Tge	7	9	8	9	5	7	6	5	7 ± 2

e) LDH (U/l):

Proband Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW± SD
o'	115	124	146	127	1o2	143	169	115	13o ± 2o
6o'	89	159	143	131	1o2	137	153	1o8	128 ± 24
24h	76	169	134	124	124	162	169	169	141 ± 31
48h	122	184	134	153	86	172	146	137	142 ± 28
7Tge	15o	181	156	137	98	172	131	14o	146 ± 24

f) α-HBDH (U/l):

Proband Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW ± SD
o'	61	1oo	81	75	56	85	97	68	78 ± 15
6o'	65	78	78	75	56	85	85	65	73 ± 1o
24h	71	97	81	71	71	1o4	9o	87	84 ± 12
48h	65	81	75	75	58	9o	1oo	75	77 ± 12
7Tge	87	1o4	87	52	68	1o4	87	84	84 ± 16

g) AP (U/l):

Proband Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW ± SD
o'	17	18	23	13	12	21	23	26	19 ± 5
6o'	14	16	21	11	12	19	2o	23	17 ± 4
24h	15	18	28	13	14	19	19	32	2o ± 6
48h	15	17	23	15	12	21	2o	39	2o ± 8
7Tge	17	17	23	15	13	21	29	23	2o ± 5

h) ChE (Kalow):

Proband-Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	M ± SD
o'	68	98	88	64	88	85	95	82	84 ± 11
6o'	67	84	1oo	64	84	93	85	75	82 ± 12
24h	69	8o	117	73	9o	87	87	86	86 ± 14
48h	62	1o2	11o	62	89	95	8o	8o	85 ± 16
7Tge	65	87	1o2	7o	73	97	65	68	78 ± 14

i) Hk (%):

Proband Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW ± SD
o'	45	52	44	49	44	47	53	47	48 ± 3
1o'	45	52	43	46	44	5o	52	47	47 ± 3
2o'	43	53	43	45	44	48	51	46	46 ± 4
3o'	43	5o	43	45	44	49	51	45	46 ± 3
6o'	42	49	43	45	44	58	51	46	46 ± 3
2h	46	52	45	47	45	49	53	47	48 ± 3
24h	47	52	45	47	46	47	52	47	48 ± 3

k) BZ (mg/1oo ml):

Proband-Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW ± SD
o'	88	98	77	87	86	65	98	86	86 ± 1o
1o'	88	1o2	93	1o7	92	72	111	92	95 ± 12
2o'	9o	1o4	87	1o7	95	77	112	94	96 ± 11
3o'	88	1o6	86	97	93	8o	112	95	95 ± 1o
6o'	76	1o5	89	1oo	1o5	6o	114	96	93 ± 17
2h	77	98	87	97	84	76	112	88	9o ± 11
24h	88	1o3	76	97	118	77	115	86	95 ± 15

TABELLE 2

Versuchsserie 1: Serumparameter der Induktionsgruppe

a) Gesamteiweiß (g/loo ml):

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
0	7,7	7,4	6,7	7,1	6,2	6,1	6,9	7,6	7,o ± o,6
o'	6,6	6,5	6,4	6,7	6,7	6,3	6,3	7,3	6,6 ± o,3
6o'	5,9	6,5	5,9	6,2	6,3	5,9	6,1	6,3	6,1 ± o,2
24h	7,1	7,2	7,2	7,o	6,9	6,3	6,4	6,9	6,9 ± o,3
48h	6,8	7,3	6,5	6,9	6,7	6,2	7,o	6,8	6,8 ± o,3
7Tge	6,2	6,8	---	7,o	6,8	6,9	6,9	6,5	6,7 ± o,3

b) Bilirubin (mg/loo ml):

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
0	o,6	o,7	o,4	o,8	o,9	o,3	o,8	o,5	o,6 ± o,2
o'	o,4	o,3	o,3	o,8	o,7	o,3	o,4	o,3	o,4 ± o,2
6o'	o,4	o,5	o,3	o,9	1,o	o,3	o,5	o,3	o,5 ± o,2
24h	o,5	o,3	o,6	1,o	o,6	o,6	o,7	o,9	o,6 ± o,2
48h	o,2	o,4	o,3	o,4	o,6	o,4	o,4	o,6	o,4 ± o,1
7Tge	o,3	o,3	---	o,7	o,5	o,6	o,5	o,7	o,5 ± o,2

c) GOT (U/l):

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
0	12	12	9	13	16	1o	9	12	12 ± 2
o'	7	9	1o	1o	15	8	9	18	11 ± 4
6o'	5	11	9	1o	14	1o	1o	14	1o ± 3
24h	8	11	1o	12	17	9	4o	14	15 ± 1o
48h	8	13	7	14	37	12	45[x)]	14	19 ± 13
7Tge	7	12	---	12	14	11	11	1o	11 ± 2

x) weitere Werte am Ende der Tabelle 2

d) GPT (U/l):

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
0	5	5	6	8	8	7	7	12	7 ± 2
0'	4	6	5	5	9	6	5	18	7 ± 4
6o'	5	4	5	6	7	7	7	16	7 ± 4
24h	6	7	7	6	9	5	11	1o	8 ± 3
48h	5	7	7	9	7	7	15	16	9 ± 4
7Tge	5	5	--	8	8	6	8	9	7 ± 2

e) LDH (U/l):

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
0	131	141	153	134	159	134	134	169	144 ± 13
0'	124	134	156	153	153	131	14o	134	141 ± 11
6o'	115	14o	146	14o	14o	118	115	134	131 ± 12
24h	143	156	162	143	178	134	198	124	155 ± 23
48h	115	14o	15o	156	178	115	21o	143	151 ± 3o
7Tge	118	162	---	153	153	1o8	156	134	141 ± 19

f) α-HBDH (U/l):

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
0	81	71	87	81	97	84	94	97	87 ± 9
0'	65	75	97	87	97	68	75	81	81 ± 11
6o'	55	78	9o	78	81	68	78	78	76 ± 1o
24h	75	71	97	97	97	78	119	78	8o ± 15
48h	71	87	94	81	9o	75	129	84	89 ± 17
7Tge	75	94	--	81	87	75	1oo	71	83 ± 1o

g) AP (U/l):

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
0	17	22	22	22	13	15	21	27	2o ± 4
0'	17	2o	24	18	18	17	19	24	2o ± 3
6o'	15	19	23	19	17	17	19	21	19 ± 2
24h	16	22	27	21	19	17	18	21	2o ± 3
48h	15	18	23	23	18	16	17	2o	19 ± 3
7Tge	18	26	--	2o	19	13	12	12	17 ± 5

h) ChE (Kalow):

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
0	87	162	91	9o	1o2	9o	1o3	7o	99 ± 26
0'	8o	12o	9o	88	1o2	93	95	69	92 ± 14
6o'	7o	117	8o	75	98	87	92	6o	85 ± 17
24h	82	13o	91	9o	1oo	95	95	67	94 ± 17
48h	8o	129	87	8o	88	94	1o7	62	91 ± 19
7Tge	82	14o	--	81	1o2	88	1o5	7o	95 ± 21

i) Hk (%):

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
0'	5o	45	45	5o	53	48	47	51	48 ± 3
2o'	46	48	47	48	52	45	45	46	47 ± 2
2o'	46	47	48	48	5o	45	44	46	46 ± 2
3o'	45	47	47	48	49	44	44	45	46 ± 2
6o'	45	45	47	46	5o	44	44	46	46 ± 2
2h	47	48	45	49	52	47	45	48	48 ± 2
24h	48	49	5o	49	53	46	44	48	48 ± 2

k) BZ (mg/1oo ml):

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
o'	78	71	73	76	78	87	8o	79	78 ± 5
1o'	97	8o	83	94	83	88	95	8o	88 ± 6
2o'	94	83	85	91	86	87	96	78	88 ± 5
3o'	88	88	86	89	84	85	96	8o	87 ± 4
6o'	9o	89	89	82	84	84	1o2	81	88 ± 6
2h	8o	81	85	82	81	121	9o	85	88 ± 13
24h	82	76	73	1o7	116	93	83	91	9o ± 14

1)Zusätzliche Werte bei Proband 15:

	GE	Bili	GOT	GPT	LDH	HBDH	AP	ChE
3.Tg	7,o	o,5	36	13	21o	123	18	88
5.Tg	6,4	o,6	18	1o	197	116	18	12o
Dim	g/1oo ml	mg/1oo ml	U/1	U/1	U/1	U/1	U/1	Kalow

TABELLE 3

Versuchsserie 1: Halothane - Konzentration im Vollblut (mg/loo ml):

a) Kontrollgruppe

Proband Nr.

	1	2	3	4	5	6	7	8	MW ± SD
Leerwert	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5
1o'	7,7	9,4	14,4	7,3	8,6	14,4	8,o	11,6	1o,2 ± 2,7
2o'	7,5	12,9	14,8	13,5	12,3	14,8	9,4	16,3	12,7 ± 2,8
3o'	11,2	8,6	13,7	14,8	12,o	13,5	1o,3	17,o	12,6 ± 2,5
6o'	14,2	1o,3	14,4	13,1	13,1	13,1	1o,5	15,9	13,1 ± 1,8
63'	---	---	---	---	---	---	1o,5	9,o	9,7 ± 4,2
9o'	5,2	2,4	5,1	4,5	3,7	5,1	4,9	3,o	4,2 ± 1,o
2h	2.4	1,5	3,7	3,o	2,1	2,1	2,8	1,9	2,4 ± o,7
4h	o,5	o,5	o,5	o,9	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5 ± 0
8h				o,5					

b) Induktionsgruppe

	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
Leerwert	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5
1o'	9,5	11,5	1o,5	8,o	9,5	8,8	12,9	12,2	1o,3 ± 1,6
2o'	12,5	12,o	16,1	12,o	13,8	12,7	17,2	14,2	13,8 ± 1,8
3o'	14,6	15,o	15,9	12,o	17,6	13,7	18,7	15,2	15,3± 2,o
6o'	12,9	17,4	17,2	12,9	17,7	15,2	18,o	17,8	16,2 ± 2,o
63'	7,9	11,o	1o,3	7,1	7,7	8,8	8,2	9,o	8,7 ± 1,2
9o'	3,2	4,7	4,1	4,3	3,7	5,1	3,9	4,7	4,2 ± o,6
2h	2,1	2,4	2,6	2,5	2,1	2,2	2,2	1,9	2,3 ± o,3
4h	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5	o,5
8h				o,5					

TABELLE 4

Versuchsserie 1: TFA - Konzentration im Serum (µg/ml):

a) Kontrollgruppe

Proband Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW ± SD
9o'	5	-	3	-	-	-	-	-	-- --
2h	1o	1o	18	8	-	15	25	8	12 ± 7
4h	33	6o	3o	1oo	1o	35	75	35	47 ± 27
8h	85	75	35	143	15	53	95	7o	71 ± 36
24h	98	5o	4o	225	25	55	115	1oo	89 ± 6o

b) Induktionsgruppe

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
9o'	--	--	5	--	--	--	--	--	-- --
2h	8	5	13	1o	2o	5	8	1o	1o ± 5
4h	35	35	25	45	75	3o	45	35	41 ± 14
8h	6o	8o	48	95	1oo	75	9o	85	79 ± 17
24h	85	9o	55	155	13o	75	135	1oo	1o3 ± 32

TABELLE 5

Versuchsserie 1: TFA - Konzentration im Urin (µg/ml):

a) Kontrollgruppe

	Proband Nr.								
Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW ± SD
2h	75	3o	-	6o	15	15	85	-	35 ± 32
4h	185	17o	98	24o	11o	4o	16o	95	137 ± 59
8h	27o	21o	11o	---	13o	6o	225	18o	169 ± 68
24h	315	27o	125	36o	145	98	27o	275	232 ± 9o
48h	325	313	13o	375	175	122	325	325	261 ± 95

b) Induktionsgruppe

	Proband Nr.								
Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW ± SD
2h	-	8	13	2o	75	--	1o	--	16 ± 23
4h	8	4o	11o	113	2o5	55	135	5o	9o ± 59
8h	15o	118	225	17o	275	225	18o	2oo	193 ± 46
24h	2o5	1o3	22o	298	28o	18o	23o	265	223 ± 58
48h	27o	115	125	375	35o	13o	225	26o	231 ± 95

TABELLE 6

Versuchsserie 1

a) Urinvolumina der Kontrollgruppe (ml):

Proband Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW
2h	15o	15o	14o	2oo	15o	2oo	12o	3oo	176
4h	5o	5o	6o	5o	25	8o	3o	1oo	56
8h	1oo	6o	18o	13o	18o	1oo	1oo	1oo	119
24h	36o	64o	8oo	8oo	12oo	11oo	6oo	8oo	788
48h	12oo	18oo	12oo	12oo	8oo	11oo	12oo	75o	1156

b) Urinvolumina der Induktionsgruppe (ml):

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW
2h	-	3oo	25o	1oo	2oo	--	2oo	--	131
4h	15o	1oo	5o	5o	4o	18o	1oo	4oo	134
8h	2oo	2oo	18o	14o	2oo	15o	21o	15o	179
24h	3oo	53o	18o	5oo	28o	85o	55o	6oo	474
48h	7oo	7oo	65o	8oo	17oo	12oo	175o	2ooo	1188

TABELLE 7

Versuchsserie 1: TFA - Absolutmengen in den erfaßten Urinportionen, kumulativ zusammengefaßt (mg):

a) Kontrollgruppe

Proband Nr.

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	MW
2h	11,25	4,5o	-	12,o	2,25	3,oo	1o,2o	-	5,4o
4h	2o,5o	13,o	5,88	24,oo	5,oo	6,2o	15,oo	9,5o	12,39
8h	47,5o	25,6o	25,68	63,oo	28,4o	12,2o	37,5o	27,5o	33,42
24h	16o,9	198,4	125,7	351,o	2o4,4	12o,o	199,5	247,5	2oo,67
48h	55o,9	76o,9	281,7	8o1,o	342,4	254,2	589,5	491,3	5o8,98

b) Induktionsgruppe

Proband Nr.

Zeit	9	1o	11	12	13	14	15	16	MW
2h	-	2,25	3,13	2,o	15,oo	--	2,o	--	3,o5
4h	1,13	6,25	8,63	7,63	23,2o	9,9o	15,5o	2o,oo	11,53
8h	31,13	29,75	49,13	31,43	78,2o	43,65	53,3o	5o,oo	45,82
24h	92,63	84,34	88,73	18o,18	156,6o	196,65	179,8o	2o9,oo	148,49
48h	281,63	164,84	169,98	46o,18	751,6o	352,65	573,55	729,oo	435,43

TABELLE 8

Versuchsserie 2: Leberenzymatik:

a) GOT (U/l):

	Kontrollversuch						Induktionsversuch					
Pr.Nr.	1	2	3	4	5	MW	1	2	3	4	5	MW
0'	12	15	12	13	9	12	12	8	13	14	12	12
48h	14	1o	9	19	16	14	13	1o	7	12	9	1o

b) GPT (U/l):

	Kontrollversuch						Induktionsversuch					
Pr.Nr.	1	2	3	4	5	MW	1	2	3	4	5	MW
0'	13	12	9	12	7	11	8	12	12	9	8	1o
48h	13	7	8	13	12	11	7	5	7	9	5	7

c) ChE (Kalow):

	Kontrollversuch						Induktionsversuch					
Pr.Nr.	1	2	3	4	5	MW	1	2	3	4	5	MW
0'	8o	158	85	85	43	9o	1o6	1oo	8o	72	9o	9o
48h	1o2	113	144	6o	47	93	86	72	69	67	72	73

TABELLE 9

Versuchsserie 2: TFA - Konzentration im Serum (µg/ml):

Kontrollversuch

Pr.Nr.	1	2	3	4	5	MW ± SD
9o'	1o	15	6	18	15	13 ± 4
2h	--	35	15	25	5o	31 ± 13
4h	33	5o	33	95	133	69 ± 39
8h	42	65	65	1o2	---	69 ± 22
24h	54	6o	7o	114	143	88 ± 35
48h	85	5o	65	31	73	61 ± 19
5Tge	6o	3o	2o	2o	25	31 ± 15
8Tge	27	8	6	5	1o	11 ± 8
11Tge	2o	3	3	2	8	7 ± 7
14Tge	7	1	1	o	3	2 ± 2

Induktionsversuch

Pr.Nr.	1	2	3	4	5	MW ± SD
9o'	2	6	o	o	8	3 ± 3
2h	-	24	5	12	11	13 ± 7
4h	32	47	24	4o	85	46 ± 21
8h	1o2	65	13o	55	94	89 ± 27
24h	--	11o	133	59	1oo	1o1 ± 27
48h	127	73	11o	43	67	84 ± 3o
5Tge	85	29	15	13	25	33 ± 27
8Tge	54	6	3	9	5	15 ± 19
11Tge	22	1	o	5	3	6 ± 8
14Tge	2o	o	o	1	1	4 ± 8

TABELLE 10

Versuchsserie 2: TFA - Konzentration im Urin (µg/ml):

Kontrollversuch

Pr.Nr.	1	2	3	4	5	MW ± SD
2h	o	13o	12	-	34	44 ± 51
4h	17	16o	74	5o	147	9o ± 55
8h	66	185	135	122	277	157 ± 71
24h	87	157	19o	127	3oo	168 ± 72
48h	13o	14o	175	115	231	158 ± 41
5Tge	125	66	71	3o	155	89 ± 45
8Tge	23	45	35	--	56	4o ± 12
11Tge	15	15	1o	7	11	12 ± 11
14Tge	6	4	7	3	3	5 ± 2
18Tge	3	1	3	1	1	2 ± 1
22Tge	1	o	1	o	o	o

Induktionsversuch

Pr.Nr.	1	2	3	4	5	MW ± SD
2h	7	33	16	34	2o	22 ± 1o
4h	7o	9o	18o	115	117	114 ± 37
8h	95	185	275	124	165	169 ± 62
24h	116	34o	34o	122	193	222 ± 1oo
48h	75	225	215	1o7	22o	168 ± 64
5Tge	3o	1o9	112	5o	98	8o ± 37
8Tge	24	4o	8	2o	16	22 ± 11
11Tge	13	7	4	--	11	9 ± 3
14Tge	8	2	2	--	9	5 ± 4
18Tge	3	o	o	--	--	
22Tge	o	o	o	--	--	

TABELLE 11

Versuchsserie 2: Urinvolumina (ml):

Kontrollversuch

Pr.Nr.	1	2	3	4	5	MW
2h	-	85	2oo	-	14o	85
4h	26o	85	7o	22o	7o	141
8h	1oo	11o	11o	1oo	12o	1o8
24h	1o5o	74o	425	78o	79o	567
48	95o	1o8o	99o	175o	12oo	1194
5Tge	89o	18oo	15oo	185o	127o	1462
8Tge	125o	1o8o	18oo	225o	12oo	1516
11Tge	285o	67o	21oo	145o	13oo	1674
14Tge	175o	1o5o	165o	215o	22oo	176o
18Tge	85o	11oo	18oo	22oo	9oo	137o
22Tge	16oo	12oo	165o	17oo	25oo	173o

Induktionsversuch

Pr.Nr.	1	2	3	4	5	MW
2h	15o	12o	2oo	2oo	1oo	154
4h	12o	13o	4	2oo	4o	99
8h	21o	18o	5o	6oo	7o	222
24h	4oo	67o	5oo	8oo	72o	618
48h	13oo	4oo	12oo	9oo	14oo	1o4o
5Tge	2ooo	1ooo	15oo	18oo	148o	1556
8Tge	19oo	18oo	2ooo	18oo	2ooo	19oo
11Tge	19oo	12oo	17oo	22oo	144o	1688
14Tge	18oo	2ooo	18oo	17oo	17oo	18oo
18Tge	15oo	----	19oo	15oo	15oo	16oo
22Tge	19oo	----	15oo	17oo	----	17oo

TABELLE 12

Versuchsserie 2: TFA - Absolutmengen in den erfaßten Urinportionen, kumulativ zusammengefaßt (mg):

a) Kontrollversuch:

Prob.Nr.	1	2	3	4	5	MW
2h	o	11,1	2,4	1,1	4,8	3,9
4h	4,4	24,7	7,6	13,3	15,1	13,o
8h	11,o	45,o	22,4	112,4	48,3	47,3
24h	1o2,3	161,2	1o3,2	313,6	285,3	193,1
48h	125,8	312,4	276,4	369,1	562,5	329,2
5Tge	237,o	431,2	382,9	4o2,9	759,3	442,7
8Tge	265,8	479,8	445,9	413,o	826,5	486,2
11Tge	3o8,6	489,8	466,9	419,5	84o,8	5o5,1
14Tge	319,1	494,o	478,5	421,7	847,4	512,1
18Tge	321,6	495,1	483,9	421,7	848,3	514,1
22Tge	323,2	495,1	485,5	421,7	848,3	514,8

b) Induktionsversuch

Prob.Nr.	1	2	3	4	5	MW
2h	1,1	4,o	3,2	6,8	2,o	3,4
4h	9,5	15,7	3,9	29,8	6,7	13,1
8h	29,5	49,o	17,7	1o4,2	18,2	43,7
24h	75,9	276,8	187,7	2o1,8	157,2	179,9
48h	173,4	366,8	445,7	298,1	465,2	349,8
5Tge	233,4	475,8	613,7	388,1	61o,2	464,2
8Tge	258,1	547,8	629,7	424,1	642,2	5oo,4
11Tge	272,5	556,2	636,5	446,1	658,1	513,9
14Tge	277,o	56o,2	64o,1	454,6	673,7	521,1
18Tge	277,o	56o,2	64o,1	457,6	679,7	522,9
22Tge	277,o	56o,2	64o,1	457,6	679,7	522,9

TABELLE 13

Tabelle zur Antipyrin - Halbwertszeit (AHZ)

Nr. des Probanden		A_o	A_1	A_2
	HWZ (Std.)	788	89o	856
1	VF (1)	38	4o	79
	Cl (µl/Min.)	33,8	31,4	63,8
	HWZ	989	873	452
2	VF	38	46	38
	Cl	26,7	36,2	58,9
	HWZ	572	38o	3o5
3	VF	37	42	35
	Cl	44,6	76,2	79,7
	HWZ	459	423	489
4	VF	42	72	55
	Cl	63,5	118,5	77,8
	HWZ	835	731	252
5	VF	44	46	47
	Cl	36,4	44,o	129,o

HWZ = Halbwertszeit

VF = Verteilungsvolumen

Cl = Clearence

A_i (i = o, 1, 2) mit O = AHZ vor Narkose I
1 = AHZ vor der Induktion
2 = AHZ nach der Induktion

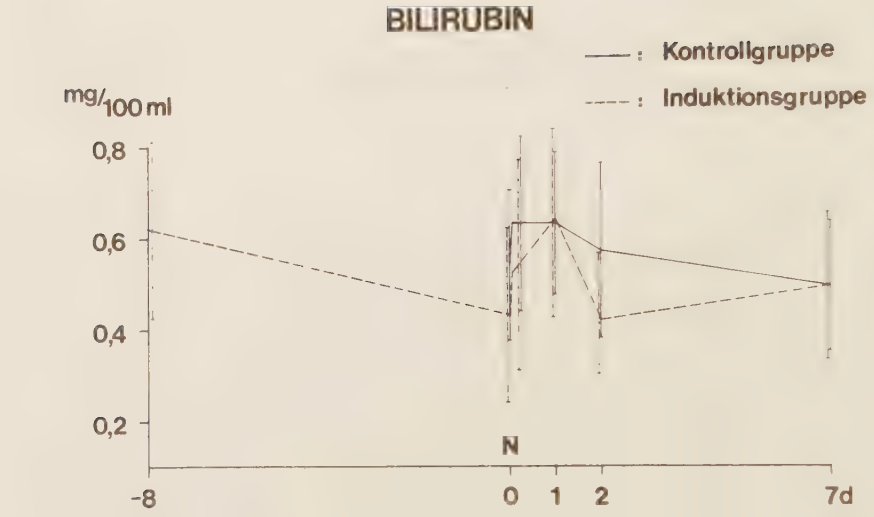

Bild 1 (Versuchsserie 1)

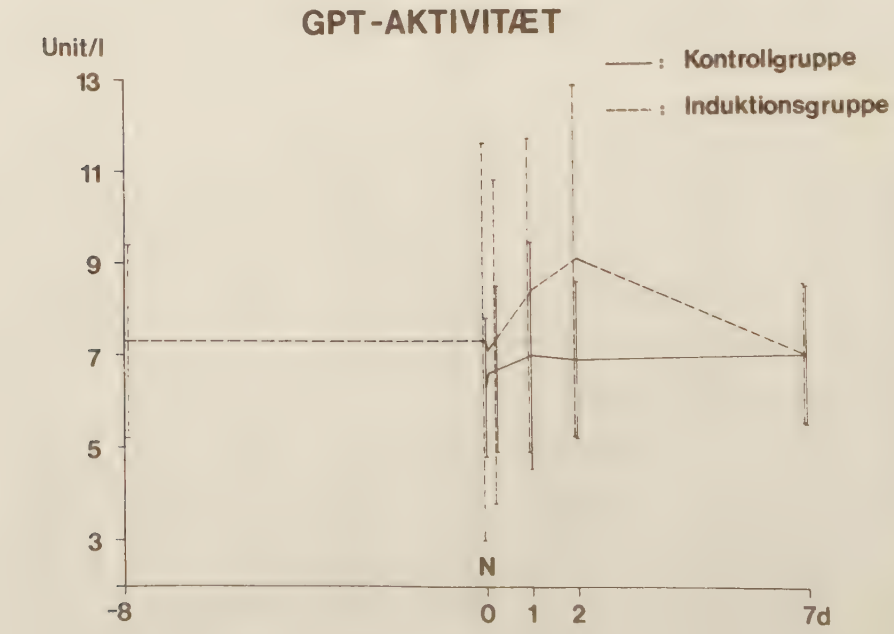

Bild 2 (Versuchsserie 1)

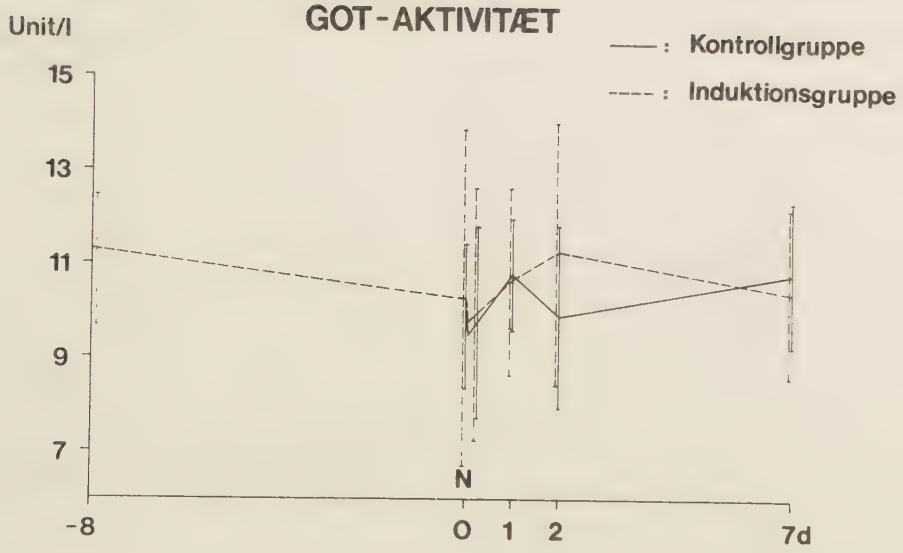

Bild 3 (Versuchsserie 1)

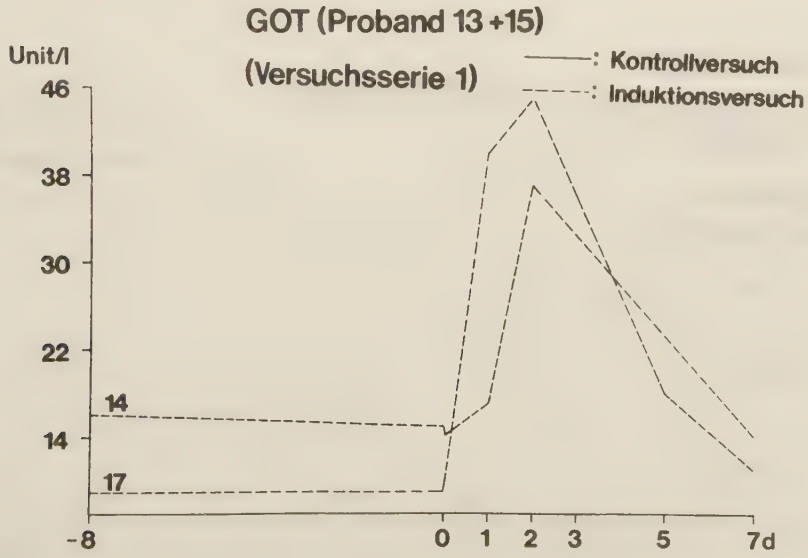

Bild 4 (Versuchsserie 1)

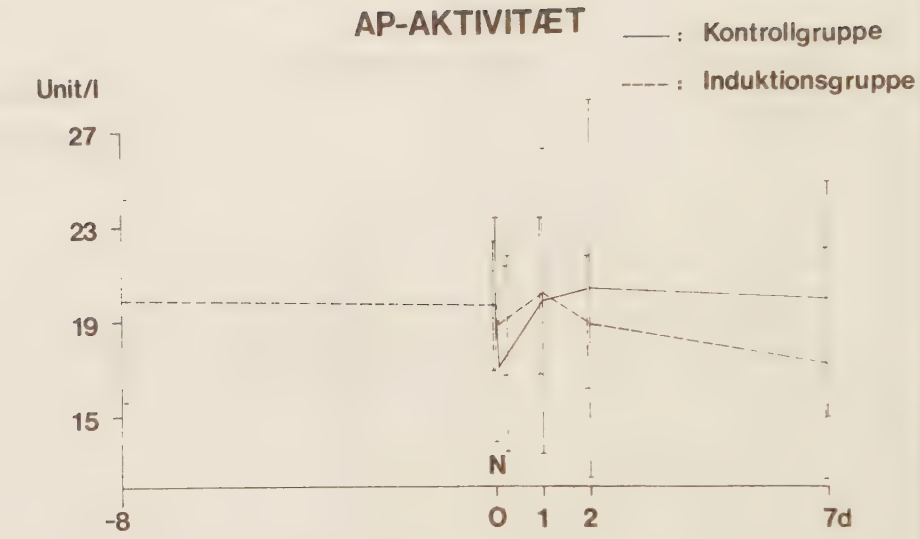

Bild 5 (Versuchsserie 1)

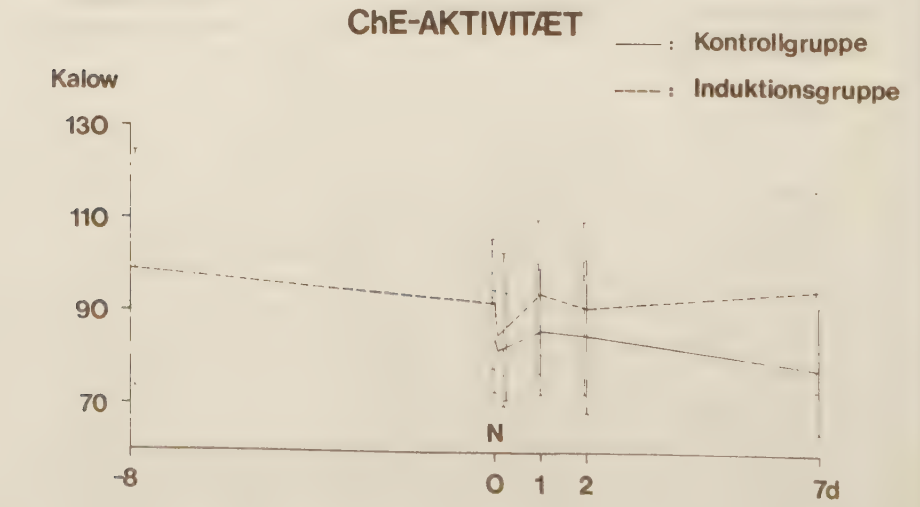

Bild 6 (Versuchsserie 1)

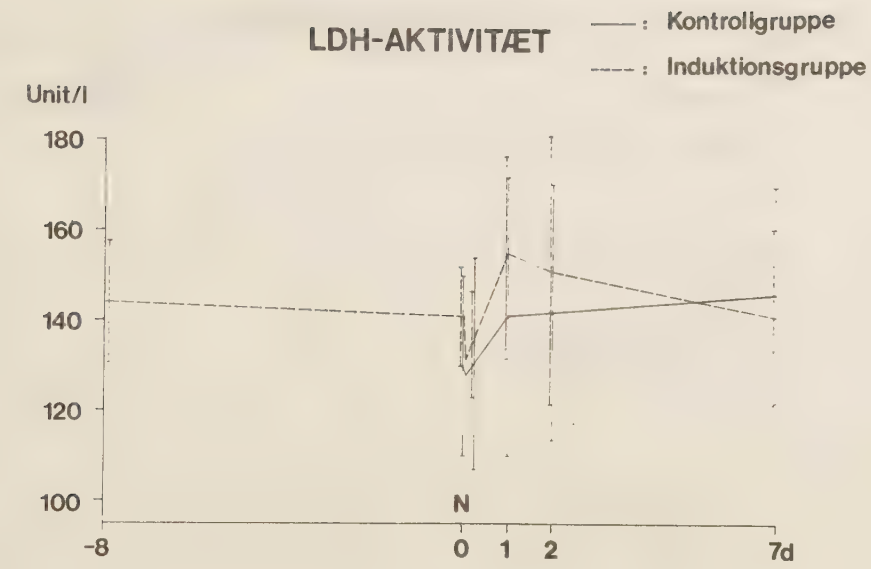

Bild 7 (Versuchsserie 1)

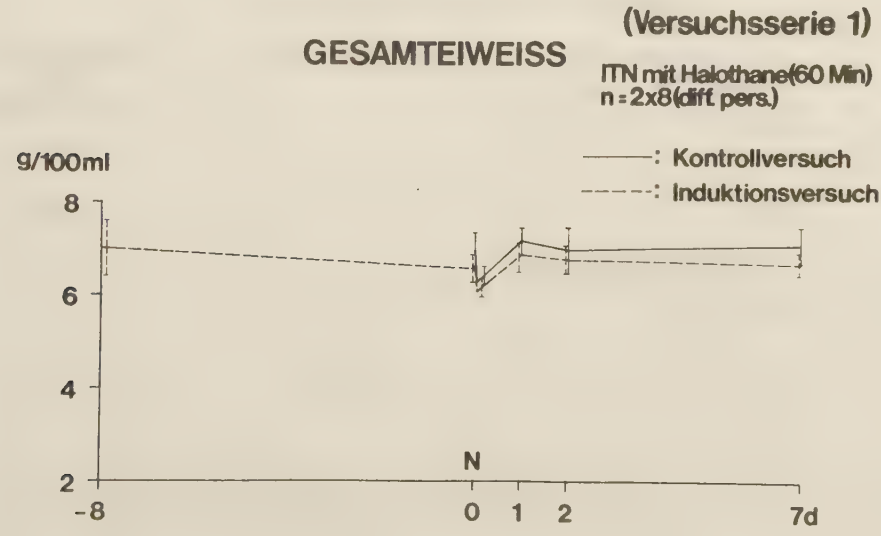

Bild 8 (Versuchsserie 1)

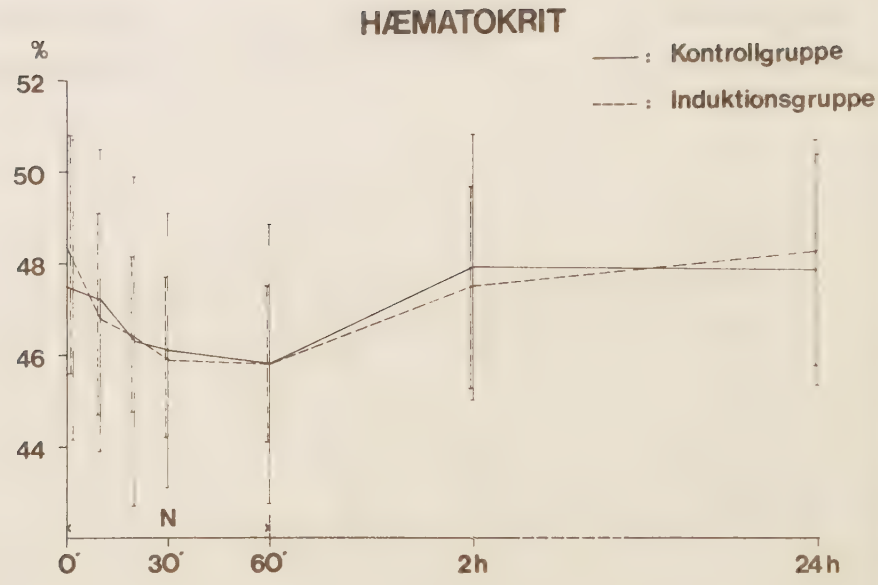

Bild 9 (Versuchsserie 1)

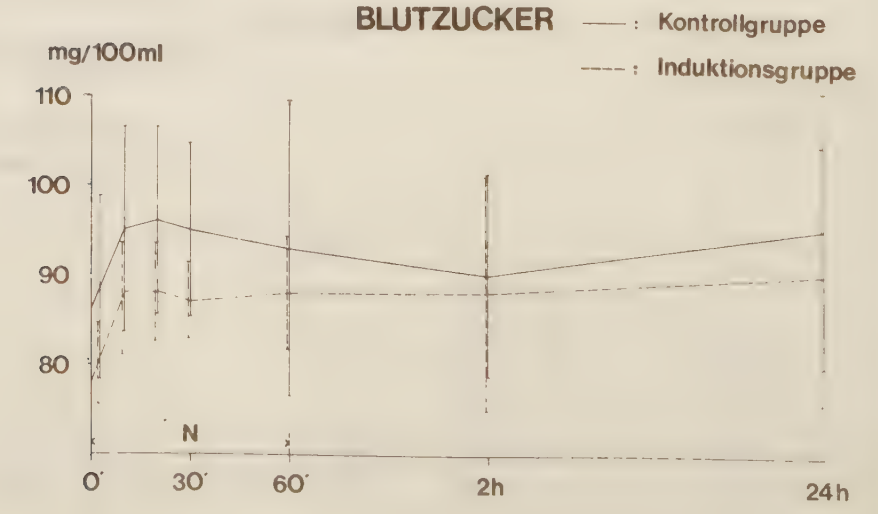

Bild 10 (Versuchsserie 1)

HALOTHANKONZENTRATIONEN IM VOLLBLUT

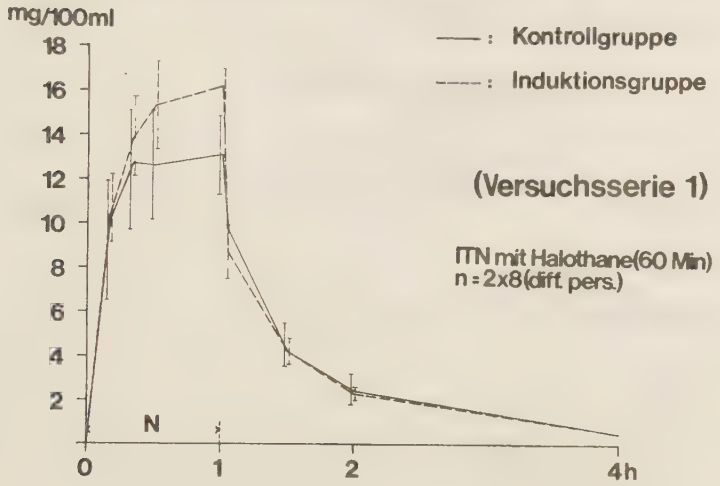

Bild 11

TFA-Konzentration (Versuchsserie 1)

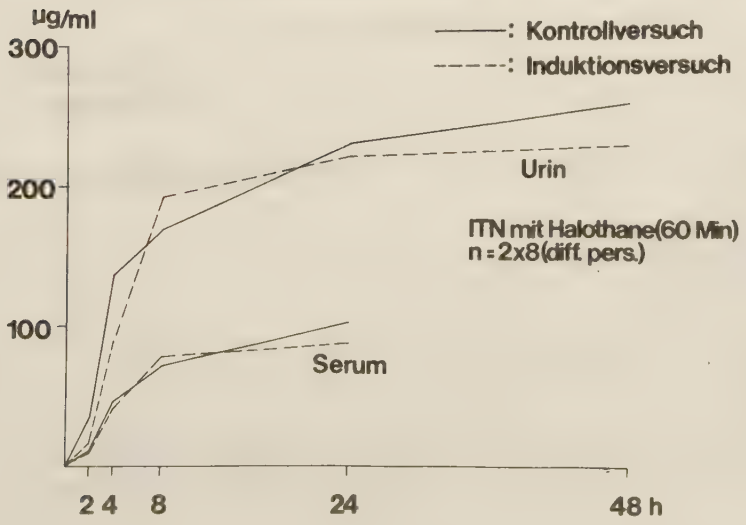

Bild 12

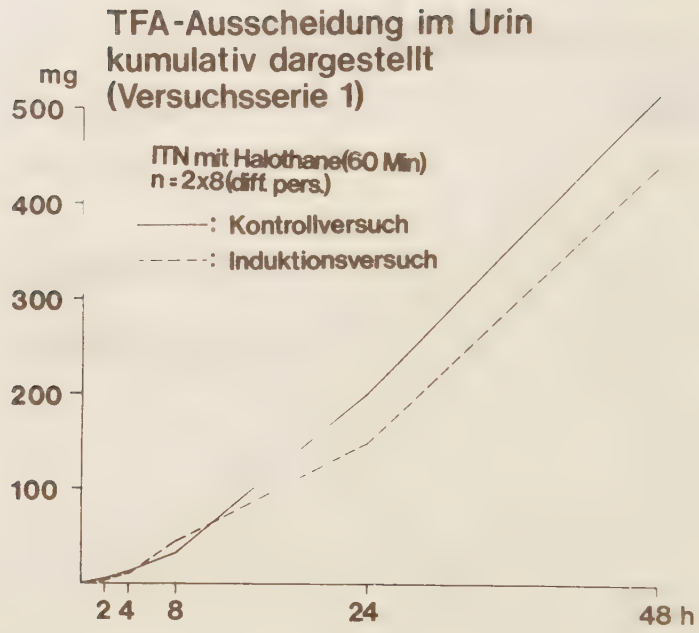

Bild 13

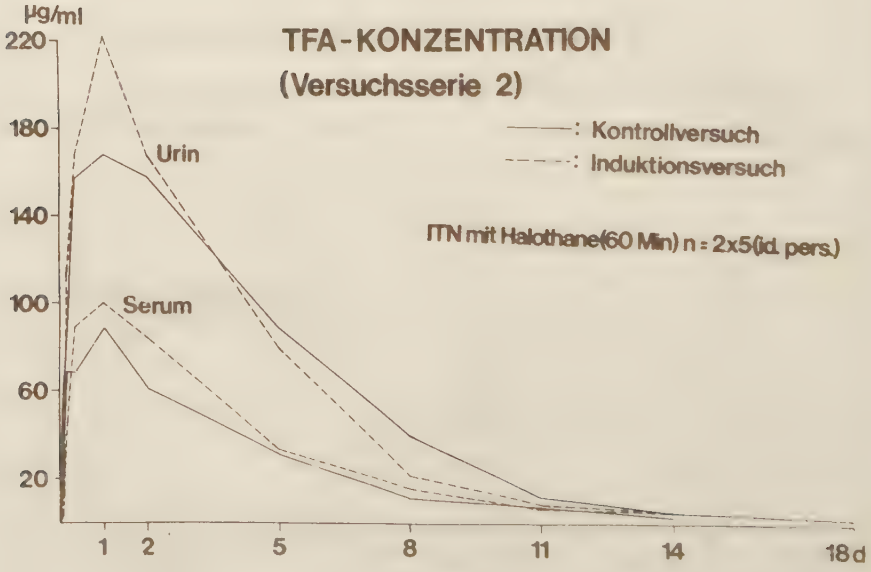

Bild 14

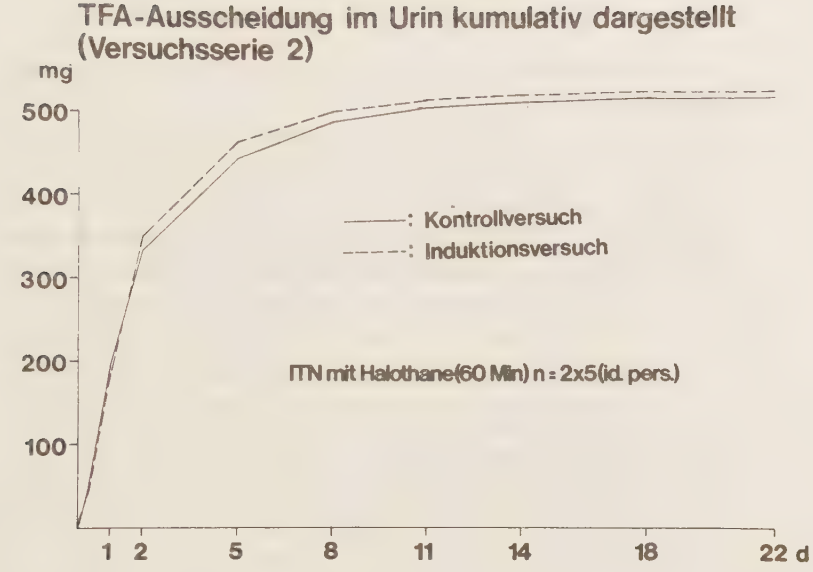

Bild 15

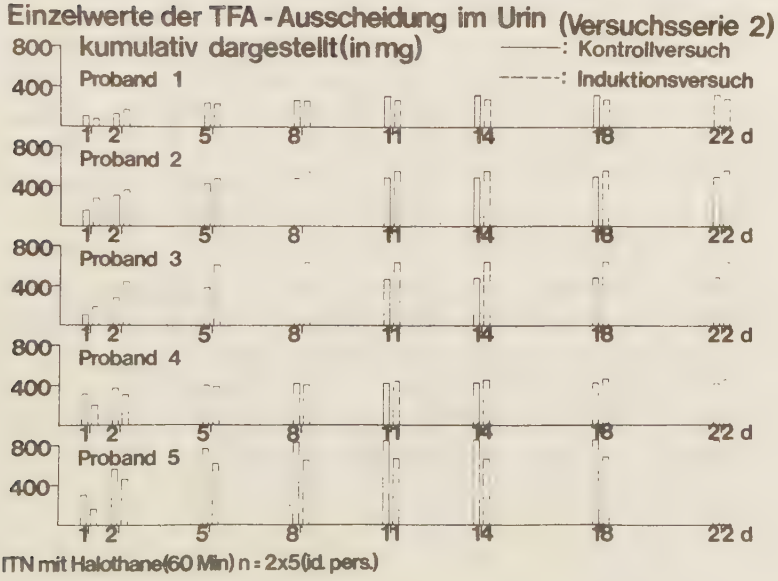

Bild 16

Diskussion:

Mit der Einführung des Halothan im Jahre 1956 glaubte man ein inertes Anästhetikum gefunden zu haben.
Gelegentliche, klinisch beobachtete und dem Halothan angelastete Leberschäden waren der Anlaß zur Entwicklung verschiedenster Theorien möglicher Schädigungsmechanismen im Zusammenhang mit Halothan:

- Stier (40) nahm einen Mechanismus an, bei dem über die Entstehung von freien Radikalen eine Schädigung eintritt.
- Als Zwischenstufe wurde Trifluoraethanol postuliert (21), das über Trifluoracetaldehyd zu Trifluoracetat metabolisiert wird.
- Es wurde noch die Möglichkeit der direkten Entstehung von Trifluoracetaldehyd und dessen Metabolisation zu Trifluoracetat in Betracht gezogen (1).

In verschiedenen Tierversuchen (15, 41) wurde daraufhin als Metabolit das Halothan TFA im Urin gefunden. Wenig später konnte Halothan auch im Urin von halothanexponierten Menschen nachgewiesen werden. Damit stand fest, daß das Halothan am Lebermetabolismus teilnimmt und nicht inert ist.
Eine Schädigung der Leber fand sich relativ selten (32).
Angenommen wurde deshalb ein zusätzlicher Mechanismus, der eine normalerweise latente Schädigung klinisch manifest werden läßt. Bekannt war, daß das Enzymsystem der Leber durch verschiedenste Medikamente stimuliert werden kann (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Phenylbutazon, usw.) (18). Eine solchermaßen stimulierte Leber - so die Annahme - kann während einer Halothanexposition eine wesentliche höhere Konzentration an Metaboliten produzieren. Dieser hohe Metabolitenspiegel wiederum kann sich klinisch durch eine Leberschädigung oder vorübergehende Störung der Leberfunktion bemerkbar machen.
Vorbehandlung mit Phenobarbital wurde von der Leber halothananaesthesierter Tiere mit einer gegenüber nicht vorbehandelten erhöhten Metabolisierung dieses Anästhetikums beantwortet (11, 12, 13).

Mit einem gewissen Medikamentenusus (36, 37) bzw. Medikamentenabusus (z. B. Barbiturate in Schlaftabletten) muß heutzutage gerechnet werden. Menschen mit einer dadurch mehr oder minder stimulierten Leber müssen fast täglich anästhesiert werden.
Weiter wurde bei Untersuchungen an Zwillingen festgestellt (7), daß das Ausmaß der Metabolisierung individuell ist, und interindividuell stark streut. Dies mögen die Gründe dafür sein, daß eine Leberschädigung doch verhältnismäßig selten und unvorhersehbar ist.

Methodik:

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, experimentell am Menschen das Modell des Halothanmetabolismus der mit Phenobarbital stimulierten menschlichen Leber zu untersuchen. Im Gegensatz zu Tierversuchen ist es dabei schwierig, genormte Voraussetzungen zu schaffen.
Die Schwierigkeiten, eine einheitliche Normierung zu schaffen, betreffen dabei vor allem:

- den Zustand der Leberfunktion
- das Körpergewicht, und damit die Menge an Fettgewebe, zu dem Halothan eine sehr hohe Affinität besitzt.
- Lungenfunktion (Raucher, Nichtraucher)
- Nierenfunktion (Ausscheidung der TFA)
- das Einsichtsvermögen der Probanden, was das exakte Sammeln des Urins und das pünktliche Erscheinen zur Blutabnahme betrifft.
- Die Lebensweise (Alkoholkonsum, Flüssigkeitskonsum, Ernährung).

Mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, Messungen leberspezifischer Enzymaktivitäten und Auswahl junger Probanden zwischen 20 und 30 Jahren wurde versucht, die Streuung der Voraussetzungen möglichst gering zu halten.
Das Einsichtsvermögen wurde durch exakte Erklärung des Versuchsablaufs und Sinn des ganzen Versuchs zu steigern versucht. Leider konnte es trotzdem nicht vermieden werden, daß einige Urinproben verlorengingen.

Aus ethischen Gründen wurden bei der ersten Versuchsserie zwei verschiedene Probandenkollektive gewählt. Die dabei gewonnenen Ergebnisse rechtfertigten jedoch das Wiederverwenden des Probandenkollektivs der Kontrollgruppe für den Induktionsversuch in der 2. Versuchsserie. Um eine Kumulation möglicher vorübergehender Funktionsstörungen sicher zu vermeiden, wurde dabei ein Abstand von 4 Monaten zwischen den Narkosen eingehalten.
Bei dieser 2. Serie wurde versucht, mittels Bestimmung der AHZ eine stattgefundene Induktion zu sichern. Schließlich konnte rein anamnestisch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, ob die Tabletteneinnahme unterlassen wurde.

Stoffwechsel:

In der heutigen Wohlstandsgesellschaft ist eine völlig normale Leberfunktion selten (11, 12, 13). Dies schränkt die Aussagefähigkeit bzgl. Wechselwirkung Leber - Pharmakon eines klinischen Tests ein. Schließlich stimmten bei in der Literatur beschriebenen Leberfunktionsproben diese nicht immer mit der Histologie überein. In verschiedenen Arbeiten (10, 34) wurde das postoperative Ergebnis auch histologisch gesichert. Es fanden sich Anstiege der GOT, die aber nicht immer mit histologischen Veränderungen einhergingen.

In einer weiteren Arbeit (14, 30) wurde postoperativ ein Abfall der SChE festgestellt, was für eine Verminderung der Syntheseleistung der Leber spricht.
In anderen Untersuchungen wurden leichte (2, 13, 28, 34) bis deutliche (4, 10. 27) Enzymveränderungen, vor allem der GOT, nach Halothan-Narkose gefunden.
Bei Methoxyfluorane-Narkosen wurde ein Abfall der SChE und Anstiege von LDH, GOT und GPT verursacht (14) durch intraabdominelle Operationen festgestellt. Bei leichten chirurgischen Eingriffen verhielten sich die Serumenzyme trotz identischem Anästhesieverfahren von gleicher Dauer unauffällig. Daraus resultiert, daß die Schwere der Operation einen wesentlichen Faktor für Störungen der hepatischen Funktionstests darstellt (14, 25). Insofern dürfen postoperative Leberfunktionsstörungen nicht ausschließlich dem verwendeten Anästhetikum angelastet werden.

Auch präoperativer hoher Alkoholkonsum und intraoperativer O_2-Abfall führten zu Störungen von Leberfunktionstests (19, 27). Dies dürfte sich auf eine additive Wirkung zurückführen lassen, da Halothan die Energiebereitstellung in der Leberzelle durch Hemmung der mitochondrialen Atmungskette beeinträchtigt (3, 31, 38). Außerdem wurde festgestellt, (22, 45) daß unter hypoxischen Bedingungen mehr Halothan-Metabolite an Rattenleber-Mikrosomen gebunden werden als bei normalem Sauerstoffgehalt, was jene Hemmung erklären könnte.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei den zur Prüfung der Stoffwechsel-Situation gemessenen Parametern mit Ausnahme von Blutzucker und Bilirubin für die Dauer der Narkose ein reversibler Abfall registriert (am deutlichsten beim Hämatokrit). Dies wird damit erklärlich, daß Halothan eine Blutdruckdepression hervorruft, und der dadurch verminderte kapilläre Druckgradient zu einer Vergrößerung des intravaskulären Volumens führt, was sich in einem Verdünnungseffekt bemerkbar macht. Beim Bilirubin lagen die Werte des induzierten Kollektivs bei Narkosebeginn und 48 h danach deutlich unter denen der Kontrollgruppe. Der t-Test für verbundene Stichproben (alpha = 0,01; t = 3,50) ergab einen signifikanten Abfall des induzierten Kollektivs durch die Barbiturat-Medikation. Dies zeigt deutlich die Stimulation des RES durch das Barbiturat. Im deutlichen Anstieg bis 24 h nach der Narkose spiegelten sich die durch Halothan und seine Metabolisation bedingte (3, 31, 38) Hemmung des RES und der Bilirubin- Glukuronidierung wieder. Der Blutzucker stieg durch den narkosebedingten Streß und sicherlich konsekutiver Katecholamin-Ausschüttung sofort rasch an. Die weiteren Werte lagen postprandial entsprechend höher als der Nüchternwert vor der Narkose.
Bei den Enzymbestimmungen fiel nur ein starker GOT-Anstieg nach der Narkose bei 2 Probanden des induzierten Kollektivs auf. In dem Fall, in dem bereits erhöhte Ausgangswerte vorlagen, konnte nachträglich ein wahrscheinlich nicht unerheblicher Alkoholkonsum exploriert werden. Ein gewisser Alkoholgenuß auch während der Versuchsphase kann nicht ausgeschlossen werden. Insofern kann Halothan höchstens als Mitursache, auf keinen Fall aber auslösend gewirkt haben. Letztlich muß diese Frage jedoch offen bleiben.

Beim 2. Probanden waren die Ausgangswerte der GOT normal. Trotzdem wurde von dem Betreffenden ein grippaler Infekt angegeben, der ca. 3 Wochen zurücklag. Aufgrund der unauffälligen Leberwerte zum Zeitpunkt der Narkose ist eine stärkere hepatische Beteiligung an dem Infekt unwahrscheinlich. Als gewisse Vorschädigung kann der Infekt jedoch angesehen werden, die bahnend eine Schädigung durch Halothan und, bzw. durch seine Metabolisationsprodukte hat möglich werden lassen. Ein leicht grippales Krankheitsbild einige Tage lang im Anschluß an die Narkose spricht allerdings für ein kurzfristiges Wiederaufflammen des Infektes.
Da beide Probanden zum induzierten Kollektiv gehörten, ist es möglich, daß Phenobarbital über eine verstärkte Metabolisation die hepatische Schädigung noch verstärkt hat. Leider konnte dies nicht mittels der TFA-Konzentration im Serum und Urin verifiziert werden, da die Probenentnahmen abgebrochen wurden, als noch maximale bis submaximale TFA-Werte vorhanden waren, wie es sich bei der labortechnischen Bestimmung dieses Parameters zeigte.
Diese wider Erwarten lange Metabolisierungszeit sollte schließlich in der 2. Versuchsserie erfaßt werden.
Da bei allen Probanden dabei anamnestisch keine Vorschädigung der Leber zu erwarten war, wurden - abgesehen von der Voruntersuchung - nur noch 48 h nach der Narkose leberspezifische Enzymbestimmungen durchgeführt. Da diese völlig unauffällig waren, wurde auf weitere Bestimmungen verzichtet.

Trifluoracetat:

Mit dem Nachweis von Trifluoracetat (TFA) im Urin halothannarkotisierter Kaninchen (41) war bewiesen, daß Halothan nicht inert ist und zu 15% metabolisiert wird. TFA konnte ebenfalls im Sammelurin beim Menschen nach Halothan-Anästhesie bestimmt werden (32, 41).
Mit markiertem Halothan wurden folgende Metaboliten gefunden (17):
- Trifluoracetat
- N-Trifluoracetyl-2-aminoäthanol
- N-acetyl-S-(2-bromo-2chloro-1,1-difluoräthyl)-L-Cystein.

Die in der vorliegenden Arbeit gefundene Erhöhung der TFA-Spiegel im Serum und Urin bis zu 14 Tagen nach 1-stündiger Halothan-Narkose zeigt, daß Halothan und seine Metaboliten sehr lange im Organismus verweilen, wie es auch bereits in anderen Arbeiten (8, 16, 26, 41) gefunden worden war.

Die ständige Diffusion des Halothan ins Fettgewebe (36) infolge seiner hohen Lipidlöslichkeit führt zu einer Speicherung, die für seine langdauernde verzögerte Metabolisierung verantwortlich gemacht werden muß. Zusätzlich wird die Ausscheidung der TFA über die Niere durch seine Proteinbindung im Serum verzögert. Außerdem deuten die gegenüber dem Kontrollversuch deutlich erhöhten TFA-Maxima im Induktionsversuch bei 3 Probanden darauf hin, daß eine Enzyminduktion stattgefunden hat.

Durch die weitgehende genetische Kontrolle des Halothan-Metabolismus (7) wird erklärbar, daß von 5 Probanden nur 3, und davon der 2. und 3. sicher induziert wurden.

Die absolute Gesamtausscheidung (Tab. 12) der TFA mit dem Urin erreicht bei der induzierten Gruppe einen höheren Wert als in der Vergleichsgruppe, obwohl im induzierten Kollektiv die bis 24 h nach der Narkose gemessenen Werte deutlich niedriger waren. Dies könnte sich damit erklären, daß die durch hohe Halothankonzentration bedingte Metabolisationshemmung (3, 35, 38) durch Vorbehandlung mit Phenobarbital länger anhält als ohne eine solche Induktion, da das stimulierte mikrosomale Enzymsystem imstande ist, mehr Metaboliten des Halothan zu binden als ohne Vorbehandlung. Erst nach Abfluten kam es dann schließlich bei nur noch niedriger Halothan-Konzentration zu einer überschießenden, die der Kontrollgruppe übertreffenden Metabolisation zu TFA.

Diese Erklärung wird auch dem ähnlichen Ergebnis der 1. Versuchsserie gerecht.

Bei - infolge individueller Reaktionsweise notwendiger - Einzelbetrachtung der Meßergebnisse lassen die deutlich höheren Werte des 2. und 3. Probanden im Induktionsversuch auf Effizienz der Induktion in diesen beiden Fällen schließen.

Antipyrinhalbwertszeit:

Bei der in diesem Zusammenhang durchgeführten Bestimmung der AHZ zeigte sich ebenfalls, daß die Probanden 2 und 3 induziert wurden. Die beim 5. Probanden hierbei festgestellte starke Induktion muß jedoch in Zweifel gezogen werden, da das Verteilungsvolumen etwas erhöht war. Außerdem muß bei diesem den TFA-Bestimmungen in Serum und Urin stark widersprechenden Ergebnis dieser 5. Versuchsperson ein Fehler bei der Bestimmung der AHZ in Betracht gezogen werden. Die bei den Probanden 1 und 4 in je einer Bestimmung gefundenen sehr hohen Verteilungsvolumina schließen diese ebenfalls von der Auswertung aus.
Da die Antipyrinhalbwertszeit eine stark ans Individuum gebundene Größe ist, kam es nicht unerwartet, daß der Nachweis der Induktion mittels Antipyrin nicht bei allen Probanden erfolgreich war. (42).

Bromid:

Die von D. Lindström (29) bei denselben Probanden gemessenen Bromid-Konzentrationen (nur in der 1. Versuchsserie) zeigen deutlich die Metabolisierung des Halothan. Kontroll- und Induktionsgruppe unterschieden sich dabei nur unwesentlich. Mit maximal 2,4 mg/100 ml dürften die gemessenen Bromidwerte außer einer leichten Sedierung keinen Einfluß machen. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, daß es bei langen Halothan-Narkosen bzw. mehreren Narkosen innerhalb kurzer Zeit (Br-HWZ = 12 Tage) zu einer beträchtlichen Kumulation von Bromid im Organismus führen könnte, insbesondere im Zusammenhang mit einer regelmäßigen Einnahme von leberinduzierenden Medikamenten. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß dadurch ein Bromismus erzeugt wird.

Epikrise:

Eine Hepatotoxizität, die die Regenerationsleistung der Leber übersteigt, konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden. Histologische Veränderungen und ein teilweise deutliches Ansteigen der Leberenzyme nach Halothan-Narkosen wurden beschrieben. Offen bleibt weiterhin die Frage, wie toxisch die Metaboliten des Halothan am Ort ihrer Entstehung sind.
Da der (7) Korrelationskoeffizient für die genetische Kontrolle der hepatischen Halothan-Metabolisation mit 0,88 sehr hoch ist, bedeutet dies ein zusätzliches Risiko bei dazu prädestinierten Menschen. Eine solche genetische Determinierung entzieht sich jedoch noch der klinischen Untersuchung.
Bezüglich einer zu applizierenden Halothan-Narkose müssen deshalb folgende Patienten als Risikogruppe betrachtet werden:

- bei erheblicher Vorschädigung durch z. B. Alkoholabusus
- bei chronischer Lungeninsuffizienz, mit niedrigem arteriellem pO_2
- bei Patienten, die bei früherer Halothanapplikation mit Aktivitäts-Anstieg der Leberenzyme reagiert haben
- bei Patienten, die regelmäßig induzierende Pharmaka einnehmen
- bei häufigen Narkosen in kurzen Abständen

Bei langwierigen Narkosen dürfte Halothan bei Normalgewichtigen dagegen geeignet sein, da während der Narkose eine deutliche Metabolisationshemmung (3, 35, 38) in der Leber besteht und deshalb die Metabolisierung nur unwesentlich höher sein dürfte als bei kurzen Narkosen, wenn auch die Rückflutung aus dem Fettgewebe verlängert ist.
Abschließend bleibt festzustellen, daß Schäden durch Halothan am Besten durch verantwortungsbewußte Auswahl dieses Anästhetikums durch den Anästhesisten vermieden werden können.

Zusammenfassung:

Eine barbituratinduzierte Erhöhung der Metabolisationsrate unter Halothananästhesie gegenüber einer Kontrollgruppe, der nur Halothan appliziert wurde, war Gegenstand der vorliegenden Arbeit.
Festgestellt wurde eine noch sehr lange nach Applikation des Narkotikums anhaltende Metabolisation.
Angeschlossen wurde deshalb eine identische Untersuchung mit längerem Beobachtungszeitraum.
Die Leberenzymatik ergab keinen Hinweis auf eine erfolgte Induktion oder eine Leberschädigung.
Die Trifluoracetat-Konzentrationen in Serum und Urin ergaben, daß bei 2 von 5 Probanden eine Induktion erfolgt war.
Eine dabei zu beachtende individuelle Reaktionsweise wurde diskutiert.
Die außerdem bestimmte Antipyrin-Halbwertszeit zum Nachweis einer Induktion brachte dasselbe wie bei der Trifluoracetat-Bestimmung gewonnene Ergebnis.

1 AIRAKSINEN, M. M.:
Toxicity of the metabolites of halothane in progress in anaesthesiology.
Excerpta medica Foundation, 326 (1970)

2 ALLEN, P. J., J. W. DOWNING:
A prospective study of hepatocellular function after repeated exposures to halothane or enfluorane in women undergoing radium therapy for cervical cancer.
Brit. J. Anaesth. 49, 1035 (1977).

3 ATALLAH, M. M., I. C. GEDDES:
Metabolism of halothane during and after anaesthesia in man.
Brit. J. Anaesth. 45, 464 (1973).

4 BROHULT, Johan:
Liver reaction after halothane and diethyl ether anaesthesia.
Acta aneesth. Scandinav., 11, 201 (1967).

5 BROWN, R:
Hepatic microsomal lipoperoxidation and inhalation anaesthetics: A biochemical and morphologic study in the rat.
Anaesthesiology, 36, 458 (1972).

6 CASCORBI, H. F., D. A. BLAKE, M. HELRICH:
Differences in the biotransformation of halothane in man.
Anesthesiology, 32, 119 (1970).

7 CASCORBI, H. F., E. S. VESELL, D. A. BLAKE, M. HELRICH:
Genetic and environmental influence on halothane metabolism in twins.
Clinical Pharmacology and Therapeutics, 12, 50 (1970).

8 CASCORBI, H. F., D. A. BLAKE:
Trifluoroethanol and halothane biotransformation in man.
Anesthesiology, 35, 493 (1971).

9 CHANG, W. L., J. KATZ:
Special article: Pathologic effects of chronic halothane inhalation: An overview.
Anesthesiology, 45, 640 (1976).

10 CHRISTENSEN, M. S., V. F. ASKROG, T. S. OLSEN, E. KEMP, N. TYGSTRUP:
Liver function, histology, and cytochemistry in man following halothane and cyclopropane anaesthesia.
Acta Medica Scandinav. 180/1, 29 (1966).

11 CLAUBERG, G.:
Untersuchungen über den Einfluß von Inhalationsnarkose und Operation auf die Leberfunktion unter besonderer Berücksichtigung des Halothans, Teil 1.

12 CLAUBERG, G.:
Untersuchungen über den Einfluß von Inhalationsnarkose und Operation auf die Leberfunktion, Teil 2.
Anaesthesist, 19, 324 (1970).

13 CLAUBERG, G.:
Untersuchungen über den Einfluß von Inhalationsnarkose und Operation auf die Leberfunktion unter besonderer Berücksichtigung des Halothans, Teil 3.
Anaesthesist, 19, 387 (1970).

14 CLARKE, R. S. J., J. R. DOGGART, T. LAVERY:
Changes in liver function after different types of surgery.
Brit. J. Anaesth., 48, 119 (1976).

15 COHEN, N.:
Metabolism of halothane-2 ^{14}C in the mouse.
Anesthesiology, 31, 560 (1969).

16 COHEN, N., B.W. BROWN, D.L. BRUCE, H.F. CASCORBI, T.H. CORBETT, T.W. JONES, E. Ch. WHITCHER:
Occupational disease among operating room personel, A national study. Report of an ad hoc committee on the effect of trace anesthetics on the health of operating room personel.
American society of anesthesiologists.
Anesthesiology, 41, 321 (1974).

17 COHEN, N. J.R. TRUDELL, H.N. EDMUNDS, E. WATSON:
Urinary metabolites of halothane in man.
Anesthesiology, 43, 392 (1975).

18 CONNEY, A.H.:
Pharmacological implications of microsomal enzyme induction
Pharmacological Reviews, 19, 317 (1967).

19 DODSON, M.E., T. G. RICHARDS:
A prospective study of changes in liver function after operation under two forms of general anaesthesia.
Brit. J. Anaesth., 44, 47 (1972).

20 DOENICKE, A.:
Die Bedeutung der Biotransformation für die Toxizität von Halothan und Ethrane.
Ethrane-Symposion Mainz, 1977

21 VAN DYKE, R.A., M.B. CHENOWETH:
Metabolism of volatile anesthetics
Anesthesiology, 26, 348 (1965).

22 VAN DYKE, R. A., C. L. WOOD:
Binding of radioactivity from ^{14}C-labeled halothane in isolated perfused rat livers
Anesthesiology, 38, 328 (1973).

23 HANSEN, V.:
Liver necrosis after repeated fluothane anesthesia
Cause or Coincidence?
Acta anaesth. Scandinav. 14, 1 (1970).

24 HUGHES, H. C. Jr., C. M. LANG:
Hepatic necrosis produced by repeated administration of halothane to guinea pigs.
Anesthesiology, 36, 466 (1972).

25 JAKAB, T., G. SOMOGYI, J. GULYAS, T. TOTH, E. KISIDA, L. SZABO:
Experimentelle Untersuchungen über die leberschädigende Wirkung des Halothan.
Anaesthesist 18, 85 (1969).

26 JOHNSTONE, R.E., E.M. KENNELL, M.G. BEHAR, W. BRUMMUND, R.C. EBERSOLE, M. SHAW:
Increased serum bromide concentration after halothane anesthesia in man
Anesthesiology, 42, 598 (1975).

27 KRAMER, M., H. L. ALLEMAND:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Leberschädigung nach Halothannarkose und Hypoxie.
Anaesthesist, 24, 107 (1975).

28 LEES, P., P. A. MULLEN, W. D. TAVERNOR:
Influence of anaesthesia with volatile agents on the equine liver.
Brit. J. Anaesth., 45, 570 (1973).

29 LINDSTRÖM, D.:
Vergleichende Untersuchungen der Bromidkonzentrationen im Blut nach Halothannarkose.
Dissertationsschrift, Universität München, 1977.

30 LITTLE, D. M., C. M. BARBOUR, J. B. GIVEN:
The effects of fluothane, cyclopropane and ether anaesthesias on liver function.
Surgery, Gynecology and Obstetrics, 107, 712 (1958).

31 PANLINI, K.,J. G. GOSTOMZYK, G. BENEKE, F. W. AHNEFELD:
Gaschromatographische, biochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an Ratten nach mehrmaligen Einzel- und Kombinationsgaben von Phenobarbital und Halothane
Anästhesist, 21, 350 (1972).

32 RØHDER, K., J. FORBES, H. ALTER, O. HESSLER, A. STIER:
Halothane biotransformation in man: A quantitative study.
Anesthesiology, 28, 711 (1967).

33 REVES, J. G., L. E. Mc CRACKEN:
Hepatic pathology and skin test reactions to trifluoroacetylated autologous protein after repeated halothane anesthesia in the guinea pig.
Br. J. Anesth., 48, 419 (1976).

34 REYNOLDS, E. S., M. T. MOSLEN:
Halothane hepatotoxicity: Enhancement by polychlorinated biphenyl pretreatment.
Anesthesiology, 47, 19 (1977).

35 RIETBROCK, J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen der Leberfunktion unter Ethrane und Halothane
Proceeding of the First European Symposium on Modern Anesthetic Agents, Hamburg, November 1973
Ed. P. Lawin, R. Beer, Springer-Verlag, Heidelberg, 74.

36 RIETBROCK, J.:
Biotransformation von Inhalationsanaesthetika und ihre Bedeutung für klinische Nebenwirkungen.
Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität Würzburg
(Vorstand: Prof. Dr. K.H. Weis) (1974/5).

37 RIETBROCK, J.:
Zur Frage der Steuerbarkeit der Digitalistherapie bei operativ versorgten und intensiv behandelten Patienten.
Anaesthesist, 27, 151 (1978).

38 SAWYER, D.C., E.I. EGER, S.H. BAHLMAN, B.F. CULLEN, D. IMPELMANN:
Concentration dependence of hepatic halothane metabolism.
Anesthesiology, 34, 230 (1971).

39 STIER, A.
Zur Frage der Stabilität von Halothan (2-Brom-2-Chlor-1, 1, 1-Trifluoräthan) im Stoffwechsel
Naturwissenschaften, 51, 65 (1964).

40 STIER, A.:
Der Stoffwechsel des Halothan und seine pharmakologisch-toxikologische Bedeutung.
Habilitationsschrift, Universität Würzburg, 1965

41 STIER, A., H. ALTER:
Stoffwechselprodukte des Halothane im Urin:
Anaesthesist, 15, 154 (1966).

42 VESELL, E.S., J.G. PAGE:
Genetic control of the phenobarbital-induced shortening of plasma antipyrine half-lives in man.
The Journal of Clinical Investigation, 48, 2202 (1969).

43 VD:
Summary of the National Halothane Study
Possible association between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis.
Subcommettee on the National Halothane Study of the commettee on anesthesia, National Academy of Sciences-National Reserch Council.
Jama, 197, 775 (1966).

44 WIDGER, L.A., A. GANDOLFI, A. VAN DYKE:
Hypoxia and halothane metabolism in vivo: Release of inorganic fluoride and halothane metabolite binding to cellular constituents
Anesthesiology, 44, 197 (1976).

45 WITTE, L., H. NAU, J. H. FUHRHOP, A. DOENICKE, B. GROTE:
The quantitative determination of trifluoroacetic acid in the body fluids of halothane-treated patients.
J. Chrom., 143, 329 (1977).

46 WOOD, C. L., A. J. GANDOLFI, R. A. VAN DYKE:
Lipid binding of a halothane metabolite
Relationship to lipid peroxidation in vitro.
Drug met. and disp., 4, 305 (1976).

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. Doenicke für die Themenstellung und viele wertvolle Hinweise und Ratschläge.

Herrn Dr. Grote für seine unermüdliche Hilfe und viele wichtige Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit und Auswertung der Ergebnisse.

Frau PD Dr. Rietbrock für wertvolle Hinweise zur Durchführung und ihre Hilfe bei der Auswertung der Antipyrin-Halbwertszeit-Bestimmung.

L E B E N S L A U F

Name:	B a u e r Anton
geboren:	4. Mai 1949 in Bad Ditzenbach/Baden Württemberg verheiratet seit 24.11.1978
wohnhaft:	Gartenstraße 22, 8261 Tüssling
Eltern:	Bauer, Ferdinand und Magdalena (geb. Ludwig)
Schulen:	Volksschule Bad Ditzenbach (1956 - 1961) Peutinger Gymnasium Ellwangen/Jagst (1961 - 1969)
Abschluß:	altsprachlich-humanistisches Abitur
Studium:	Mathematik an der Universität München (1969 - 1974) Medizin an der Universität München (1973 - 1979)
Approbation:	ausgestellt am 30.5.1979
Berufstätigkeit:	Assistenzarzt der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Trostberg (20.6.79 - 31.1.80) seit 1.2.80 Assistenzarzt in der gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Altötting.